



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

24 juin 2009

ADENURIC 80 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 – Code CIP : 385 724.4

Boîte de 84 – Code CIP : 572 820.3

ADENURIC 120 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 – Code CIP : 385 725.0

Boîte de 84 – Code CIP : 572 822.6

Laboratoire BEAUFOR IPSEN

fébuxostat

Code ATC : M04AA03

Date de l'AMM : 21 avril 2008 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fébuxostat

1.2. Originalité

Inhibiteur non purinique de la xanthine oxydase.

1.3. Indication

« Traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) ».

1.4. Posologie

« La dose recommandée d'ADENURIC est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 60 mg/l (360 µmol/l) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration d'ADENURIC 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

L'action d'ADENURIC est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 60 mg/l (360 µmol/l).

Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

M	:	Muscle et squelette
M04	:	antigoutteux
M04A	:	antigoutteux
M04AA	:	Inhibiteurs de la synthèse d'acide urique
M04AA 03	:	fébuxostat

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il existe un seul autre inhibiteur de la xanthine oxydase ayant l'AMM en France : l'allopurinol -ZYLORIC et génériques.

Pour mémoire, ses indications sont les suivantes :

- « traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène),
- traitement de la goutte : goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale,
- traitement des hyperuricuries et hyperuraturies,
- traitement et prévention de la lithiase urique,
- prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques, en complément des précautions diététiques habituelles, portant notamment sur les rations protidique et calcique. »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments ayant une AMM dans l'hyperuricémie chronique/goutte :

- Probenécide (BENEMIDE, uricosurique) indiqué dans la « goutte tophacée ou non, en l'absence d'hyperuraturie, dans l'hyperuricémie symptomatique primitive ou secondaire sans insuffisance rénale ainsi que comme adjuvant de la pénicillinothérapie. »

En pratique, ce médicament est le plus souvent réservé aux situations d'intolérance à l'allopurinol, notamment en l'absence d'hyperuraturie, d'antécédents lithiasiques et d'insuffisance rénale, mais son efficacité est limitée.

Médicaments utilisés hors AMM dans l'hyperuricémie et la goutte :

➤ Un autre uricosurique, la benzbromarone (DESURIC) a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation en 2003 en raison d'effets indésirables hépatiques mais est disponible sous forme d'ATU nominative. Ce produit est réservé à certaines situations particulières en raison de sa mauvaise tolérance hépatique.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Seules ont été prises en compte les études de phase III réalisées à la posologie et dans l'indication de l'AMM.

Le plan de développement du fébuxostat (ADENURIC) dans l'hyperuricémie chronique symptomatique repose principalement sur trois études de phase III, d'une durée de 6 mois à 1 an conduites aux Etats-Unis (études APEX, FACT et CONFIRMS).

Les études APEX et FACT sont les études pivot de l'AMM européenne. L'étude CONFIRMS réalisée à la demande de la FDA était en cours au moment de la demande d'AMM européenne. Les résultats ont été adressés pour simple information à l'EMA, sans demande de modification du RCP. Les résultats des extensions en ouvert à 2 et 5 ans de ces études ont été versés au dossier.

3.1.1. Etudes pivot de l'AMM : Etudes APEX et FACT réalisées entre 2003 et 2004

Méthodologie :

Études contrôlées, randomisées, en double-aveugle ayant comparé le fébuxostat (80, 120, 240 mg) à l'allopurinol (100 et 300 mg) dans le traitement de l'hyperuricémie et/ou de la goutte. L'objectif de ces études était de démontrer la non-infériorité puis la supériorité du fébuxostat par rapport à l'allopurinol.

Critères d'inclusion

- hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans,
- hyperuricémie, définie par une uricémie ≥ 80 mg/l ou $480 \mu\text{mol/l}$,
- antécédents ou signes de goutte tels que définis par la présence de l'un au moins des critères de l'American Rheumatism Association (ARA) pour le diagnostic de la goutte primitive,
- fonction rénale définie, à la visite de pré-inclusion par une créatinine sérique $\leq 177 \mu\text{mol/l}$ (étude APEX) ou $\leq 133 \mu\text{mol/l}$ (FACT) et une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/minute (APEX) ou ≥ 50 ml/minute (FACT).

Critères de non-inclusion

- antécédents de xanthinurie, de calcul rénal, intolérance à l'allopurinol,
- certains médicaments associés, dont les diurétiques thiazidiques et les traitements hypo-uricémiant,
- diverses affections telles que maladie ulcéreuse active ou polyarthrite rhumatoïde nécessitant un traitement médicamenteux,
- hyperuricémie secondaire,
- consommation excessive d'alcool ou antécédents d'alcoolisme au cours des 5 dernières années,
- enzymes hépatiques ALAT et ASAT de plus de 1,5 fois la limite supérieure de la normale ou maladie hépatique évolutive,
- antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral dans les 6 mois ou ayant un antécédent de cancer au cours des 5 dernières années.

Traitements

Afin de limiter la survenue de crises de goutte à l'instauration du traitement hypo-uricémiant, les patients ont reçu du naproxène (250 mg deux fois par jour) ou de la colchicine (0,6 mg une fois par jour) jusqu'à la 8ème semaine de l'étude.

Note : la posologie de colchicine utilisée aux Etats-Unis est inférieure à celle recommandée en France (1 mg/jour), dans la prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.

Dans l'étude APEX, les 1 072 patients inclus ont été randomisés et répartis en 5 groupes pour recevoir pendant 28 semaines soit :

- placebo (n =134),
- fébuxostat 80 mg x 1/j (n = 267), 120 mg x 1/j (n = 269), 240 mg x 1/j (n = 134),
- allopurinol dose ajustée en fonction de la créatininémie (300 mg x1/j [n=258] si la créatininémie initiale était \leq 133 $\mu\text{mol/l}$ ou 100 mg x1/j [n=10] si la créatininémie initiale était $>$ 133 $\mu\text{mol/l}$ et \leq 177 $\mu\text{mol/l}$).

Dans l'étude FACT, les 760 patients inclus, ont été randomisés et répartis en 3 groupes pour recevoir pendant 1 an soit :

- Fébuxostat 80 mg x 1/j (n = 256)
- Fébuxostat 120 mg x 1/j (n = 251)
- Allopurinol 300 mgx1/j (n=253)

Critère de jugement principal

Le critère de jugement d'efficacité était un critère biologique : proportion de patients ayant une uricémie $<$ 60 mg/l (360 $\mu\text{mol/l}$) au cours des 3 derniers dosages sériques mensuels.

Note : ce critère correspond à l'objectif thérapeutique à atteindre dans le traitement de l'hyperuricémie symptomatique à savoir la baisse et le maintien de l'uricémie en deçà du seuil de 60 mg/l.

Parmi les critères secondaires de jugement figuraient les critères cliniques

- incidence des crises de goutte,
- réduction du nombre et de la taille de tophus.

Analyse statistique

L'analyse statistique s'est appuyée sur une hypothèse de non-infériorité du fébuxostat à l'allopurinol (300/100 mg) dans le cas d'une borne inférieure de l'intervalle de confiance (97,5%) de la différence inférieure de 10%. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était effectué.

Résultats

Démonstration de la non-infériorité

Les résultats de l'analyse *per protocole* (PP) de non-infériorité n'ont pas été rapportés dans les rapports d'études cliniques. Les rapports d'études comportent uniquement les résultats de l'analyse en intention de traiter (ITT) de supériorité.

Etude à 28 semaines – APEX (C02-009)

➤ Caractéristiques des patients

Dans l'étude APEX, l'âge moyen était de 52 ans, l'ancienneté de la goutte était en moyenne de 11 ans, 40 % des patients avaient une uricémie \geq 100 mg/l. Plus de 87 % des patients avaient eu une crise de goutte au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude et 28 % des patients avaient des tophus ou un antécédent de tophus à l'inclusion. En plus des manifestations d'hyperuricémie, ces patients avaient une hypertension artérielle (47%) et une hyperlipidémie (33 %), une obésité définie par un IMC \geq 30 (62 %). Quarante (40) patients ayant une insuffisance rénale modérée (créatininémie comprise entre 133 et 177 $\mu\text{mol/l}$) ont été inclus.

➤ Analyse de supériorité (analyse ITT) sur le critère principal

La population ITT a été définie comme celle ayant reçu au moins une dose de traitement (n = 1072). Cependant, 5 patients du groupe fébuxostat 80 mg ont été exclus de l'analyse en raison d'une uricémie à l'inclusion < 80 mg/l.

La proportion de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique de baisse du taux d'uricémie en dessous de 60 mg/l a été plus importante avec fébuxostat 80 mg et 120 mg et 240 mg qu'avec l'allopurinol 300/100 mg (cf tableau 1).

Note : seuls les dosages à 80 mg et 120 mg ont l'AMM en France. Le dosage de 240 mg/j a été inclus dans cette étude afin d'évaluer la tolérance d'une dose 2 fois supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP.

Tableau 1. Proportion de patients chez lesquels les 3 uricémies des 3 derniers mois de traitement ont été < 60 mg/l (population en ITT) – étude APEX (n/N, %)

	Placebo	Fébuxostat 80 mg	Fébuxostat 120 mg	Fébuxostat 240 mg	Allopurinol 300/100 mg
Etude APEX	0/134 (0%)	126/262 (48%)*	175/269 (65%)*	92/134 (69%)*	60/268 (22%)

* p<0,001 vs allopurinol

Les variations moyennes d'uricémie dans chaque groupe sont présentées dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2. Réduction moyenne des taux d'uricémie entre l'inclusion et la semaine 28 - étude APEX

	Placebo	Fébuxostat 80 mg	Fébuxostat 120 mg	Allopurinol 300/100 mg
N	134	262	269	268
Uricémie à l'inclusion (mg/l)	98,0	99,6	98,8	97,8
N	99	161	188	208
Uricémie à 28 semaines (mg/l)	92,5	51,5	44,1	63,5
Réduction absolue du taux d'uricémie entre l'inclusion et S 28 mg/l (%)	-5,5 (-3,58%)	-48,1 (-47,58%)*	-54,7 (-54,88%)*	-34,3 (-34,35 %)

* p<0,05 vs allopurinol

Parmi les patients ayant une insuffisance rénale modérée, 4 des 9 patients traités par fébuxostat 80 mg ont eu une uricémie < 60 mg/l, ainsi que 5 des 11 patients traités par 120 mg. Aucun des patients traités par allopurinol ou placebo n'a atteint cet objectif thérapeutique.

➤ Résultats sur des critères secondaires cliniques

Dans l'étude APEX, pendant les 8 premières semaines de traitement, au cours desquelles la prophylaxie des accès goutteux par naproxène ou colchicine était obligatoire, l'incidence des crises de goutte a été plus importante sous fébuxostat 80, 120 mg/j que sous allopurinol (cf. tableau 3). L'interprétation de ce critère est toutefois difficile.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur la taille des tophus entre le fébuxostat et l'allopurinol.

Tableau 3. Résultats sur certains critères secondaires - Etude APEX

	Placebo	Fébuxostat 80 mg	Fébuxostat 120 mg	Allopurinol 100 / 300 mg
Proportion de sujets nécessitant un traitement pour crise de goutte				
À l'inclusion	12/134 (9%)	21/262 (8%)	28/269 (10%)	20/268 (7%)
J 1 à S8 (prophylaxie)	27/134 (20%)	73/262 (28%)	97/269 (36%)*	61/268 (23%)
Durant les 28 semaines	74/137 (55%)	149/262 (57%)	168/269 (62%)*	136/268 (51%)
Réduction médiane de la taille des tophus entre l'inclusion et S 28 (%)	-52	-45,6	-54,2	-31,5%
Réduction moyenne du nombre des tophus entre l'inclusion et S 28 (%)	-0,3	-0,3	-1,2	-0,4

* différence statistiquement significative versus allopurinol, p<0,05

Conclusion :

Le fébuxostat 80 mg ou 120 mg/j a été supérieur à une dose fixe d'allopurinol (100-300 mg) pour réduire et maintenir l'uricémie en dessous de 60 mg/l. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre fébuxostat 80 mg et l'allopurinol sur les paramètres cliniques : réduction de la taille et du nombre des tophus et proportion de patients nécessitant un traitement pour crise de goutte.

Cependant, la proportion de patients nécessitant un traitement pour crise de goutte a été statistiquement plus importante avec fébuxostat 120 mg qu'avec l'allopurinol.

Etude à 52 semaines – FACT (C02-010)

➤ Caractéristiques des patients

Dans l'étude FACT, l'âge moyen était de 52 ans, l'ancienneté de la goutte était en moyenne d'environ 12 ans, 41% des patients avaient une uricémie \geq 100 mg/l à l'inclusion. Plus de 85 % des patients avaient eu une crise de goutte au cours de l'année précédant l'entrée dans l'étude et 24 % en moyenne des patients avaient des tophus ou des antécédents de tophus à l'inclusion. Près de la moitié des patients (42-45%) avaient déjà été traités par un hypo-uricémiant. En plus des manifestations d'hyperuricémie, ces patients avaient une hypertension artérielle (44 %), une hyperlipidémie (34 %), une obésité définie par un IMC \geq 30 (62 %).

➤ Résultats sur le critère principal

La proportion de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique de baisse du taux d'uricémie en dessous de 60 mg/l a été plus importante avec fébuxostat 80 mg et 120 mg qu'avec l'allopurinol 300 mg (cf. tableau 4).

Tableau 4. Proportion de patients chez lesquels les 3 dernières uricémies ont été < 60 mg/l (population en ITT) – étude FACT (n/N, %)

	Fébuxostat 80 mg	Fébuxostat 120 mg	Allopurinol 300 mg
	136/255 (53%)*	154/250 (62%)*	53/251 (21%)

*p<0,001 vs allopurinol

Les variations moyennes d'uricémie dans chaque groupe sont présentées dans le tableau 5 ci-après.

Tableau 5. Réduction moyenne des taux d'uricémie entre l'inclusion et la semaine 52 dans l'étude FACT

	Fébuxostat 80 mg	Fébuxostat 120 mg	Allopurinol 300 mg
N	255	250	251
Uricémie à l'inclusion (mg/l)	98,0	98,4	99,0
N	159	145	178
Uricémie à 52 semaines (mg/l)	50,7	46,4	63,7
réduction absolue du taux d'uricémie entre l'inclusion et 52 semaine (mg/l) (%)	-47,3 (-47,74%)*	-52 (-53,02%)*	-35,3 (-34,75%)

* p<0,05 vs allopurinol

➤ Résultats sur les critères secondaires (cf tableau 6)

Dans l'étude FACT, pendant les huit premières semaines de traitement, l'incidence des crises de goutte a été plus importante sous fébuxostat 120 mg/j (36%) que sous allopurinol 300 mg (21%). Pour ce critère durant le reste de l'étude, aucune différence n'a été mise en évidence entre les trois groupes. Par ailleurs, aucune différence n'a été mise en évidence pour la réduction du nombre et de la taille des tophus.

Tableau 6. Résultats sur les critères secondaires- Etude FACT

	Fébuxostat 80 mg	Fébuxostat 120 mg	Allopurinol 300 mg
Proportion de sujets nécessitant un traitement pour crise de goutte			
Inclusion	20/255 (8%)	28/250 (11%)	20/251 (8%)
J 1 à S8 (prophylaxie)	55/255 (22%)	90/250 (36%)*	52/251 (21%)
Durant les 52 semaines	163/255 (64%)	179/250 (72%)	163/251 (65%)
Réduction médiane de la taille de tophus entre l'inclusion et S 52 (%)	-83,4	-66	-50
Réduction moyenne du nombre de tophus entre l'inclusion et S 52 (%)	-0,4	-1	-0,7

* p<0,05 vs allopurinol 300 mg

Conclusion de l'étude FACT

Le fébuxostat à une dose quotidienne de 80 ou 120 mg s'est montré plus efficace que l'allopurinol à une dose fixe journalière de 300 mg pour faire baisser l'uricémie en dessous de 60 mg/l. Aucune différence n'a été mise en évidence sur les critères cliniques : réduction de la taille et du nombre des tophus et proportion de patients nécessitant un traitement pour crise de goutte entre fébuxostat 80 mg et l'allopurinol. La proportion de patients nécessitant un traitement pour crise de goutte a toutefois été statistiquement plus importante avec fébuxostat 120 mg qu'avec l'allopurinol entre S1 et S8.

3.1.2. Etude complémentaire à 6 mois : CONFIRMS F-GT06-153

La méthodologie, les critères d'inclusion et de non-inclusion ont été similaires à ceux des deux études précédentes. L'objectif de cette étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fébuxostat 40 et 80 mg par rapport à l'allopurinol 200 mg/300 mg (dose selon la fonction rénale) dans le traitement de l'hyperuricémie et/ou de la goutte.

Les 2 269 patients inclus, ont été randomisés et répartis en 3 groupes pour recevoir pendant 6 mois soit :

- Fébuxostat 40 mg x 1/j (n = 757)
- Fébuxostat 80 mg x 1/j (n = 756)
- Allopurinol 300/200 mgx1/ (n=756) dont 145 patients traités par 200 mg.

Les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine \geq 90 ml/min) ou une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min) ont reçu 300 mg d'allopurinol et ceux ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min) ont reçu 200 mg d'allopurinol par jour.

Les patients ont reçu pendant 6 mois de la colchicine ou du naproxène.

Le critère principal de jugement a été la proportion de patients ayant une uricémie $<$ 60 mg/l (360 μ mol/l) à la dernière visite.

L'hypothèse avait été faite que le fébuxostat serait considéré comme non-inférieur à l'allopurinol si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence était inférieure à 10%. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était effectué.

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus

Dans l'étude CONFIRMS, l'âge moyen était de 52,8 ans. L'ancienneté moyenne de la goutte était de 11,6 ans, 32,3% des patients avaient une uricémie \geq 100 mg/l. La majorité des patients était obèse (63,6 %, IMC \geq 30), 52,8 % avait une hypertension artérielle et 41,5 % une hyperlipidémie. En outre, 65,4 % des patients (soit 1 483/2 269) avaient une altération de la fonction rénale légère à modérée : 17,7% avaient une insuffisance rénale modérée et 47,7% une insuffisance rénale légère.

La non-infériorité du fébuxostat 40 mg par rapport à l'allopurinol (300/200 mg) a été démontrée : différence de 3,1% avec borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (-1,9 %). Le dosage à 80 mg a été supérieur à l'allopurinol.

Tableau 7. Proportion de patients chez lesquels l'uricémie à la visite finale est $<$ 60 mg/l (n/N, %)

	Fébuxostat 40 mg	Fébuxostat 80 mg	Allopurinol 300/200 mg
	342/757 45,2%	507/756 67,1%*	318/755 42,1%

*p<0,001 vs allopurinol

Tableau 8. Réduction moyenne des taux d'uricémie entre l'inclusion et la visite finale dans l'étude CONFIRMS

	Fébuxostat 40 mg	Fébuxostat 80 mg	Allopurinol 300/200 mg
N	N = 757	N=756	N=755
Uricémie à l'inclusion (mg/l)	95,6	95,6	95,5
N	N =757	N= 756	N=755
Uricémie à la visite finale (mg/l)	63,7	56,7	65,2
réduction absolue du taux d'uricémie entre l'inclusion et la visite finale	-31,9 (-33,06%)*	-38,9 (-40,63%)*	-30,3 (-31,32%)

* p<0,05 vs allopurinol

La proportion de patients nécessitant un traitement pour accès goutteux a été de 31% dans les groupes fébuxostat 40 et 80 mg et de 25 % dans le groupe allopurinol.

Données d'efficacité dans la sous-population de patients ayant une fonction rénale altérée – analyse prévue au protocole

Dans cette étude, 65,4% (1483/2269) des patients avaient une fonction rénale altérée. Chez ces patients, fébuxostat 80 mg/j a démontré sa supériorité par rapport à l'allopurinol.

Tableau 9. Proportion de patients avec fonction rénale altérée ayant une uricémie finale < 60 mg/l (Etude CONFIRMS- suivi à 6 mois)

Fonction rénale^a	Fébuxostat 40 mg (N =479)	Fébuxostat 80 mg (N =503)	Allopurinol 300/200 mg^b (N =501)
	Uricémie à la visite finale < 60 mg/l % (n/N)		
Insuffisance rénale légère à modérée ^c	49,7 (238/479)	71,6 (360/503) *	42,3 (212/501)

^a insuffisance rénale modérée : 30 ml/mn ≤ Cl_{créatinine} ≤ 59 ml/mn

insuffisance rénale légère : 60 ml/mn ≤ Cl_{créatinine} ≤ 89 ml/mn

^b Allopurinol 200 mg (N = 145 ; allopurinol 300 mg N= 356)

^c Comprend 2 patients avec Cl_{créatinine} < 30 ml/mn

* Statistiquement significatif versus allopurinol (p ≤ 0,05)

Conclusion

Dans cette étude CONFIRMS, la non-infériorité d'une dose plus faible de fébuxostat (40 mg/j) par rapport à l'allopurinol (300/200 mg/j) a été démontrée. Par ailleurs, la supériorité du fébuxostat 80 mg en termes d'efficacité par rapport à l'allopurinol chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée a été démontrée.

3.1.3. Résultats à long terme– C02-021 - EXCEL

Dans l'étude ouverte C02-021 incluant les patients ayant participé aux études FACT et APEX, certains patients ont été suivis jusqu'à 40 mois. Les résultats thérapeutiques se maintiennent avec moins de 3% des patients nécessitant un traitement pour crise de goutte au bout de 16 à 24 mois de traitement et une disparition des tophus chez 54 % des sujets au bout de 24 mois de traitement. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la méthodologie ouverte de cette étude.

3.2. Tolérance

Ont été prises en compte dans l'analyse de la tolérance du fébuxostat (ADENURIC), les données issues :

- des deux études de phase III versées au dossier d'AMM, et de la phase d'extension en ouvert de ces études (C02-021) et,

- de l'étude complémentaire CONFIRMS (non examinée par l'EMA*).

3.2.1 Données issues des études APEX et FACT et de la phase d'extension en ouvert

Au cours de ces deux études, plus de 1 000 patients ont été traités à la dose de 80 mg ou 120 mg recommandée en France. L'incidence des événements indésirables liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur) a été de 23% sous fébuxostat 80 mg, 21% sous fébuxostat 120 mg et de 19% sous allopurinol. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été des anomalies du bilan hépatique notamment des élévations des transaminases (3,5%), des diarrhées (2,7%), des céphalées (1,8%), des nausées (1,7%) et des éruptions (1,5%) - source RCP.

Arrêts de traitement :

Dans l'étude APEX, les arrêts de traitement ont été fréquents :

- « toutes causes confondues » - 35% sous fébuxostat 80 mg, 26 % sous fébuxostat 120 mg vs 21% sous allopurinol.
- « pour accès goutteux » - 14% sous fébuxostat 80 mg, 9% sous 120 mg vs 2% sous allopurinol.
- « pour effets indésirables » - 23% sous fébuxostat 120 mg, 19% sous 80 mg vs 32% sous allopurinol.

Dans l'étude FACT, les arrêts de traitements ont également été fréquents:

- « toutes causes confondues - 34% sous fébuxostat 80 mg, 39 % sous fébuxostat 120 mg vs 26% sous allopurinol.
- « pour crise de goutte » - 11% avec fébuxostat 80 mg, 29% avec 120 mg vs 14% avec l'allopurinol.
- « pour effets indésirables » - 18% avec fébuxostat 80 mg, 23% avec 120 mg vs 12% avec l'allopurinol.

Au cours de la phase ouverte d'extension, l'incidence des événements indésirables liés au traitement a été plus importante dans le groupe fébuxostat 80 mg (14,7%) et fébuxostat 120 mg (12,6%) que dans le groupe allopurinol (8,4%). Les effets indésirables les plus fréquents (selon le jugement de l'investigateur) ont été des cas d'anomalies de la fonction hépatique, de diarrhées, de céphalées, d'éruption et d'hypertension - source RCP.

Décès

Dans l'étude FACT, 4 patients sont décédés dans le groupe fébuxostat et aucun dans le groupe allopurinol. Dans l'étude ouverte (C02-021), 8 patients sont décédés dans le groupe fébuxostat versus aucun dans le groupe allopurinol. Aucun de ces décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement. Neuf de ces décès ont été considérés par l'investigateur comme étant potentiellement d'origine cardiovasculaire.

Tolérance cardiovasculaire

Comparativement au groupe allopurinol, il a été observé une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires rapportés par les investigateurs dans le groupe fébuxostat au cours des études APEX et FACT (1,3 événements par 100 patients-années vs 0,3) et de la phase d'extension en ouvert (1,4 vs 0,7 événements par 100 patients-années). Cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le fébuxostat. Chez ces patients, les facteurs de risque identifiés étaient des antécédents d'athérosclérose et/ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive.

Le RCP comporte une mise en garde spéciale visant à ne pas utiliser ADENURIC en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

De plus, le plan de gestion de risque prévoit la réalisation d'une étude prospective, randomisée, comparative versus allopurinol, ouverte avec évaluation en aveugle du critère

* mais analysée par la FDA et ayant abouti à l'octroi de l'AMM au 40 mg et 80 mg.

principal, visant à étudier le risque cardiovasculaire en pratique courante. Elle prévoit d'inclure plus de 4 000 patients dans au moins deux pays d'Europe et de les suivre pendant 3 ans. Le critère principal de jugement est le délai de survenue du premier événement de type hospitalisation ou décès dû à un événement APTC (Anti-platelet Trialists' Collaboration composite endpoint), à savoir infarctus du myocarde non-fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou décès cardiovasculaire. Ces événements seront analysés en aveugle, par un comité indépendant.

- Tolérance hépatique

Le pourcentage d'anomalies du bilan hépatique a été similaire (3,5%) à celui observé sous allopurinol. Le RCP recommande la réalisation d'un bilan hépatique avant la mise sous traitement par fébuxostat et un suivi de la fonction hépatique.

- Rash cutané

Dans les études FACT et APEX, 14 patients du groupe fébuxostat versus 2 patients du groupe allopurinol ont arrêté le traitement en raison de rash cutané.

3.2.2 Etude CONFIRMS non examinée par l'EMA

Au cours de cette étude, l'incidence des événements indésirables liés au traitement (selon le jugement de l'investigateur) a été de 18,2% sous fébuxostat 40 mg, 18,1% sous fébuxostat 80 mg et 20% sous allopurinol.

Les événements indésirables les plus fréquents (selon le jugement de l'investigateur) ont été des anomalies de la fonction hépatique et diarrhée.

L'incidence des élévations des enzymes hépatiques) et considérées comme liées au traitement a été de 6,6 % dans le groupe fébuxostat 40 mg, 5,4 % dans le groupe fébuxostat 80 mg et 4,6 % dans le groupe allopurinol.

Les arrêts de traitements « toutes causes confondues » ont été de 16,5% sous fébuxostat 40 mg, de 20,9% sous fébuxostat 80 mg et de 17,9% sous allopurinol.

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été de 6,5% sous fébuxostat 40 mg, de 8,1% sous fébuxostat 80 mg et de 8,5% sous allopurinol.

Les arrêts de traitement pour crise de goutte ont été de 0,4% sous fébuxostat 40 mg, de 0,9% sous fébuxostat 80 mg et de 0,3% sous allopurinol.

Cinq décès sont survenus pendant l'étude dont 2 sous fébuxostat et 3 sous allopurinol. Dans le groupe allopurinol, aucun des trois décès n'a été considéré par l'investigateur comme lié au traitement. Deux ont été considérés comme étant d'origine cardiovasculaire et le 3^{ème} a été rapporté chez un patient ayant une leucémie lymphoïde et qui a dans les 60 jours après le début du traitement eu un adénocarcinome du poumon puis 25 jours plus tard une pneumopathie nécrosante et une septicémie post-opératoire.

Dans le groupe fébuxostat 40 mg le décès a été dû à un choc anaphylactique survenu 117 jours après le début du traitement. L'investigateur a considéré que la relation avec le traitement était peu probable.

Un patient du groupe fébuxostat 80 mg ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive associée à un diabète de type 2 et une hypertension a eu une hémorragie sous-arachnoïdienne. L'investigateur a considéré que le décès n'était pas lié au traitement.

Les différences d'effets indésirables cardio-vasculaires et de mortalité d'origine cardiovasculaire en défaveur du fébuxostat, observés dans les études de phase III APEX et FACT et dans leur extension en ouvert, n'ont pas été retrouvés dans cette étude.

Le taux d'événements cardio-vasculaire a été faible et similaire dans les groupes de traitement : 5,2% sous fébuxostat 40 mg, 5,4% sous fébuxostat 80 mg vs 5,8% sous allopurinol.

3.3. Conclusion

Fébuxostat (ADENURIC) administré aux doses de 80 mg et 120 mg/jour a démontré dans trois études cliniques, sa supériorité par rapport à une dose fixe d'allopurinol (300, 200 ou 100 mg/jour) pour baisser et maintenir l'uricémie en deçà du seuil de 60 mg/l, correspondant à l'objectif thérapeutique à atteindre dans le traitement de l'hyperuricémie chronique symptomatique.

Dans l'étude APEX, la réduction absolue du taux d'uricémie par rapport à la valeur basale a été de -47,58% dans le groupe fébuxostat 80 mg, de -54,88% dans le groupe fébuxostat 120 mg versus -34,35% sous allopurinol, $p < 0,05$ en faveur du fébuxostat.

Dans l'étude FACT, la réduction absolue du taux d'uricémie par rapport à la valeur basale a été de -47,74% dans le groupe fébuxostat 80 mg, de -53,02% dans le groupe fébuxostat 120 mg versus -34,75% sous allopurinol, $p < 0,05$ en faveur du fébuxostat.

Dans l'étude CONFIRMS incluant 2 269 patients, l'efficacité de fébuxostat a été évaluée chez des patients ayant une insuffisance rénale légère (48% de l'effectif) ou modérée (18% de l'effectif). L'insuffisance rénale modérée avait été définie par une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/mn ; et l'insuffisance rénale légère par une clairance de la créatinine comprise entre 60 ml/mn et 89 ml/mn.

Dans ce sous-groupe de patients à fonction rénale altérée, la proportion de patients ayant atteint l'objectif thérapeutique (uricémie < 60 mg/l) a été plus importante avec fébuxostat 40 mg (49,7%) et 80 mg (71,6%) qu'avec l'allopurinol 300/200 mg (42,3%), $p < 0,05$.

Cependant, la supériorité du fébuxostat sur l'amélioration des paramètres cliniques (accès goutteux, réduction de la taille et du nombre des tophus, prévention des dommages articulaires et rénaux), n'a pas été démontrée comparativement à l'allopurinol.

Aucune étude randomisée n'a étudiée l'efficacité du fébuxostat chez les patients intolérants à l'allopurinol.

La tolérance a été relativement satisfaisante. Les événements les plus fréquents ont été : anomalies du bilan hépatique, diarrhée, céphalées, nausées et éruptions. Des événements indésirables graves ont été notifiés au cours des études notamment d'origine cardiovasculaire, sans qu'aucune relation de cause à effet n'ait été mise en évidence.

Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, un nombre plus important de décès d'origine cardiovasculaire et d'effets indésirables cardio-vasculaires (infarctus non fatal et AVC non fatal) a été observé chez les patients traités par fébuxostat comparativement à ceux traités par allopurinol dans les études de phase III APEX, FACT et dans la phase ouverte d'extension de ces études. Ces différences n'ont pas été retrouvées dans l'étude CONFIRMS réalisée chez plus de 2 200 patients. Cependant, le RCP comporte une mise en garde spéciale visant à ne pas utiliser ADENURIC en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

De plus, le plan de gestion de risque prévoit la réalisation d'une étude (PROBE) visant à étudier le risque cardiovasculaire du fébuxostat versus l'allopurinol en situation de pratique courante. Il est prévu d'inclure 6000 patients avec une durée de suivi de 3 ans.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

En l'absence de traitement, l'hyperuricémie chronique symptomatique est susceptible d'évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, liées aux atteintes articulaires et/ou rénales (lithiases, néphropathie).

ADENURIC entre dans le cadre d'un traitement curatif de l'hyperuricémie chronique avec présence ou antécédents de tophus et/ou d'arthrite goutteuse.

Son effet hypo-uricémiant est supérieur à celui de l'allopurinol.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'hyperuricémie chronique, maladie invalidante, peut être considéré comme modéré. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population relevant de l'indication thérapeutique d'ADENURIC (hyperuricémie chronique avec présence ou antécédents de tophus et/ou d'arthrite goutteuse) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge de l'hyperuricémie chronique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 – 2010, Plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact faible en termes de morbidité est attendu pour la spécialité ADENURIC. Par ailleurs, l'impact sur la qualité de vie n'est actuellement pas documenté.

Ainsi, la spécialité ADENURIC devrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié notamment chez les patients avec insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients intolérants à l'allopurinol.

Enfin, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité ADENURIC sur le recours au système de santé.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour ADENURIC dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ADENURIC est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ADENURIC a démontré sa supériorité par rapport à l'allopurinol en termes de normalisation de l'uricémie en dessous du seuil de 60 mg/l. Cette efficacité a aussi été démontrée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/mn).

En conséquence, la commission de la transparence considère qu'ADENURIC apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge de l'hyperuricémie chronique symptomatique par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle reposant sur l'allopurinol.

* Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2}

L'hyperuricémie est définie par une uricémie > 420 µmol/l ou 70 mg/l, elle est symptomatique lorsqu'elle entraîne une goutte, une lithiase urique, ou une néphropathie.

Un traitement hypo-uricémiant est indiqué chez les patients ayant des accès goutteux répétés, une arthropathie, des tophus, des lésions radiographiques, une lithiase urique, ou une néphropathie.

En premier lieu des mesures hygiéno-diététiques doivent être proposées : réduction des boissons alcoolisées, de l'apport calorique et de l'apport en purines (charcuterie, abats...).

Si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes pour ramener l'uricémie en deçà du seuil de saturation pour l'urate de sodium, c'est-à-dire inférieur ou égal à 360 µmol/l ou à 60 mg/l, un traitement hypouricémiant peut être prescrit.

La correction des comorbidités associées et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'hyperglycémie, l'obésité et le tabagisme représentent une part importante de la prise en charge.

Des crises peuvent survenir pendant les premiers mois suivant la mise en œuvre d'un traitement hypouricémiant. Leur prévention repose sur une prophylaxie associée (3 à 6 mois, voire plus longtemps en cas de tophus) par AINS ou colchicine.

L'allopurinol est le traitement de référence de l'hyperuricémie chronique. Sa posologie doit être ajustée à l'uricémie cible (<360 µmol/l ou 60 mg/l) selon l'âge, l'état rénal et la tolérance. La posologie doit particulièrement être adaptée à la clairance de la créatinine afin de limiter son accumulation et celle de son métabolite, l'oxypurinol, et ainsi prévenir la survenue d'un effet indésirable rare mais très grave, le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Les agents uricosuriques (probénécide, benzbromarone), sont des alternatives en cas d'échec ou d'intolérance à l'allopurinol, après vérification d'une uricosurie normale et de l'absence d'antécédent de lithiase urinaire. La posologie maximale du probénécide est limitée en raison d'un risque de convulsions au-delà de 2 g/j. Son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale. La benzbromarone est disponible uniquement sous ATU nominative en raison de sa mauvaise tolérance hépatique.

Fébuxostat est un inhibiteur de la xanthine oxydase dont l'efficacité est supérieure à celle de l'allopurinol pour la réduction de l'uricémie. Dans les études cliniques, fébuxostat a démontré une efficacité supérieure à une dose fixe d'allopurinol 300 mg/j pour faire baisser l'uricémie en deçà du seuil de 60 mg/l, correspondant à l'objectif thérapeutique. Lors de l'instauration du traitement par ADENURIC, le RCP recommande un traitement préventif des crises de goutte par AINS ou colchicine pendant au moins 6 mois. ADENURIC n'est pas recommandé en cas de pathologie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive.

ADENURIC peut constituer une alternative intéressante à l'allopurinol notamment :

- chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/mn) à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min). En effet, contrairement à l'allopurinol, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez ces patients. Dans l'étude CONFIRMS réalisée chez plus de 1 000 patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, la supériorité du fébuxostat 80 mg par rapport à l'allopurinol 300/200 mg/j a été démontrée. Des résultats similaires ont été observés dans un sous-groupe de l'étude APEX. Cependant, l'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale sévère.

¹ Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et coll. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65:1312-24.

² Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. Rev Rhum 2007 ;74 :160-167.

- chez les patients intolérants à l'allopurinol. Mais son efficacité n'a pas été évaluée dans cette population.

On ne dispose pas de donnée chez les patients ayant reçu une greffe d'organe, ni chez ceux ayant une lithiase urique.

4.4. Population cible

Les données épidémiologiques précises sur la prévalence de la goutte en Europe sont très limitées. En conséquence, il n'est pas possible d'estimer avec précision la population cible d'ADENURIC dans son indication AMM à savoir : «hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse ».

Des études récentes menées au Royaume-Uni et en Allemagne ont donné des résultats concordants en termes de prévalence. Ainsi, Mikuls³ a fait état d'une prévalence de la goutte de 1,4 % en 1999 au Royaume-Uni, et d'environ 7 % chez les hommes de plus de 65 ans. Ces chiffres ont été confirmés par une autre étude menée entre 2000 et 2005 au Royaume-Uni et en Allemagne⁴ où l'on retrouve une prévalence de 1,4 %.

Une étude observationnelle française datant de 1981, portant sur 4 663 hommes employés dans un organisme public parisien⁵, a fait état d'une prévalence de la goutte de 1,2% (0,4 % chez les hommes de 20 à 34 ans, 1,1 % chez les 35 à 39 ans, 2 % chez les 40 à 44 ans). L'incidence à 5 ans pour les 40-44 ans était de 1,6 %.

Plus récemment (septembre 2006), une étude de Disease Analyser effectuée par IMS à la demande d'IPSEN (non publiée) et analysant la population goutteuse au Royaume-Uni et en France, a retrouvé un rapport de prévalence de 72 % entre les deux pays.

Sur ces bases, on peut estimer que la population goutteuse française est d'environ 604 800 patients.

La population pouvant bénéficier d'ADENURIC correspond aux patients goutteux, dont il faut retrancher les patients coronariens, en raison d'une utilisation non recommandée.

Selon les données de l'étude Mikuls, le pourcentage de coronariens parmi les patients goutteux serait de 25 %, soit 151 200 patients sur la base de la population goutteuse française.

La population cible d'ADENURIC, correspondant à son autorisation de mise sur le marché, peut donc être estimée à 453 600 patients. Elle est très certainement surestimée mais on ne dispose pas de données permettant d'affiner son estimation.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission de la transparence réévaluera ADENURIC dès que les résultats de l'étude visant à évaluer sa tolérance cardio-vasculaire en pratique courante, demandée par l'EMEA seront disponibles.

³ Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.

⁴ Annemans L et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966.

⁵ Zalokar J, Lellouch J, Claude JR. Goutte et uricémie dans une population de 4663 hommes jeunes actifs. *Sem. Hôp.* 1981 ;57 : 664-670.

4.5.1. Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%